



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	A3
	21	461.977	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		30-AGOSTO-1977	

PATENTE DE INTRODUCCION

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K
------------------------	---

54 TITULO DE LA INVENCION

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-(2-TETRAHIDROFURIL)-5-FLUOROURACILO "

59 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION

Patente Francesa Nº 76.38941 de 23 de Diciembre 1976.

71 SOLICITANTE (S)

MITSUI TOATSU CHEMICALS, INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

2-5 Kasumigaseki 3-chome, Chiyoda-ku, Tokyo-to - Japón

72 INVENTOR (ES)

Atsushi Kojima; Yoshitsugu Kohno; Yoshimasa Ike; Tatsuro Yokoyama y Makoto Odate, todos de nacionalidad japonesa.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Extracto de la Invención:

Un procedimiento eficaz de preparación de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo útil como agente anti-tumor o agente anti-virus que comprende la reacción de 5-fluorouracilo con 2,3-dihidrofurano. Esta reacción transcurre con ventaja en presencia de un acelerador de reacción tal como un ácido de Lewis en un disolvente polar tal como piridina.

5 Fundamentos de la Invención:

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo. Más particularmente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo de 5-fluorouracilo y 2,3-dihidrofurano.

15 El 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo es un compuesto bien conocido como agente anti-tumor o agente anti-virus y ya se conocen varios procedimientos para la preparación de este compuesto. Por ejemplo, la Patente Británica 1.168.391 describe (1) un procedimiento en el que se hace reaccionar una sal de mercurio de 5-fluorouracilo con 2-cloro-20 tetrahidrofurano. La Publ. de Patente japonesa nº 10510/Sho. 49 (1974) describe (2) un procedimiento en el que se hace reaccionar 2,4-bis(trimetilsilil)-5-fluorouracilo con 2-cloro-25 tetrahidrofurano. Además, la Patente Belga 807.556 describe (3) un procedimiento en el que se hace reaccionar 2,4-bis(trimetilsilil)-5-fluorouracilo con un 2-aciloxitetrahidrofurano o un 2-alcoxitetrahidrofurano.

Sin embargo, el procedimiento (1) citado antes tiene inconvenientes tales como que al ser el 2-clorotetra-30 hidrofurano utilizado como material de partida para la reac-

1 ción extremadamente inestable, la reacción debe transcurrir
en intervalos de bajas temperaturas de -60°C a -10°C y que
el empleo de la sal de mercurio de 5-fluorouracilo puede cau
5 sar contaminación ambiental. El anterior procedimiento (2)
no solo conlleva una desventaja industrial resultante del em
pleo de 2-clorotetrahidrofurano sino que requiere además la
conversión de 5-fluorouracilo en un derivado funcional reac
tivo del mismo, es decir 2,4-bis(trimetilsilil)-5-fluoroura
cilo, lo que incide en la complejidad de los pasos y aumenta
10 el coste de la producción. Tampoco, el procedimiento (3) ci
tado antes puede decirse que sea un procedimiento atractivo
en ventajas desde el punto de vista industrial, particular
mente en cuanto a que el empleo de 2,4-bis(trimetilsilil)-5-
fluorouracilo hace las etapas complicadas como en el ante
rior procedimiento (2) y en que el 2-aciloxitetrahidrofurano
15 o 2-alcoxitetrahidrofurano empleado como material de partida
puede prepararse por adición de un ácido carboxílico o un al
cohol a 2-clorotetrahidrofurano.

Debido a las circunstancias citadas arriba,
20 existe una gran demanda en campo tan importante para el de
sarrollo de un procedimiento adecuado industrialmente para
la preparación eficaz de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouraci
lo en un pequeño número de etapas a partir de materiales ini
ciales fácilmente asequibles sin acompañamiento de formación
25 de ningún subproducto perjudicial.

Breve resumen de la Invención:

Un objeto de esta invención es proporcionar un
nuevo procedimiento para la preparación ventajosa de 1-(2-te
trahidrofuril)-5-fluorouracilo.

30 Otro objeto de la presente invención es propor

1 cionar un procedimiento para la preparación de 1-(2-tetrahi-
drofuril)-5-fluorouracilo directamente a partir de 5-fluorou-
racilo y 2,3-dihidrofurano facilmente asequibles.

5 Es aún otro objeto de la presente invención
proporcionar un procedimiento en el cual el 5-fluorouracilo
se hace reaccionar eficazmente con 2,3-dihidrofurano.

Otros y posteriores objetos, características y
ventajas de la invención aparecerán más completamente de la
discusión siguiente.

10 Descripción detallada de la Invención:

15 En la presente invención, se hace reaccionar
5-fluorouracilo con 2,3-dihidrofurano para obtener 1-(2-te-
trahidrofuril)-5-fluorouracilo. Ambos reactivos se utilizan
en la presente invención en una proporción tal que usualmen-
te sean 1,0 - 4,0 moles de 2,3-dihidrofurano, preferiblemen-
te 1,0 - 2,0 moles por mol de 5-fluorouracilo.

20 La temperatura de reacción y el tiempo de reac-
ción varían según las otras condiciones de reacción pero
usualmente la temperatura de reacción está dentro del inter-
valo de 80°C a 200°C y el tiempo de reacción dentro del in-
tervalo de una hora a 20 horas.

25 Esta reacción puede llevarse a cabo en ausen-
cia de disolvente pero usualmente se realiza en presencia de
un disolvente, preferiblemente un disolvente polar. Son ilus-
trativos de los disolventes, por ejemplo, dimetilsulfoxido,
dimetilformamida, dimetilacetamida, hexametilfosforamida, pi-
ridina, picolina, quinoleína, trietilamina, tetrahidrofurano,
dioxano, acetona, metiletilcetona y diisobutilcetona.

30 La reacción de la presente invención se lleva
a cabo generalmente a presión atmosférica. Cuando no se uti-

1 liza disolvente, o cuando su punto de ebullición es bajo, se
puede sin embargo, llevar a cabo la reacción a presión supe-
rior a la atmosférica, por ejemplo, empleando autoclave. Se-
gún la presente invención, la reacción puede transcurrir sua-
5 vemente en presencia de un acelerador de reacción adecuado,
con lo cual puede obtenerse 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo como producto final, selectivamente, con un buen rendimiento. Entre los ejemplos típicos de acelerador se incluyen:

10 (1) Sales de aminas

Una sal de amina puede señalarse como uno de los aceleradores empleados en la reacción. Ejemplos de sal de amina son las sales de aminas orgánicas con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, 15 hidrocloruros, hidrobromuros, hidroyoduros, sulfatos, bencenosulfonatos, p-toluensulfonatos, acetatos y trifluoroacetatos de metilamina, dimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, lutidina, quinoleína y dimetilanilina. También se pueden utilizar equivalentemente sales de amonio cuaternario tales como sales de N-piridinio y sales de tetrametilamonio. La cantidad de estas sales de aminas es preferiblemente 0,01 en proporción molar al 5-fluorouracilo.

25 (2) Una combinación de una base orgánica y un haluro metálico

Una combinación de una base orgánica y un haluro metálico también es eficaz como acelerador para la reacción. Por ejemplo, piridina, picolina, lutidina, 30 quinoleína, alquilamina, anilina y derivados

1

5

10

15

20

25

30

de estas aminas son adecuados como base orgánica, mientras que cloruros tales como cloruro de aluminio, cloruro de titanio, cloruro estánnico, cloruro de zinc, cloruro férrico, cloruro cúprico, cloruro ferroso, cloruro cuproso, cloruro de paladio y cloruro de platino, así como los bromuros y fluoruros correspondientes a estos cloruros son adecuados como haluros de metales. El uso de tales haluros de metales sólo da un bajo efecto acelerador de la reacción, pero el uso de tales haluros metálicos unido a la base orgánica sirve sinérgicamente para reforzar el efecto acelerador de la reacción muy significativamente, de manera que el rendimiento del producto final excede de un 90%. No existe limitación especial en las cantidades de base orgánica y haluro metálico, pero la cantidad de haluro metálico empleado está preferiblemente dentro del intervalo de 0,001 - 10 moles por mol de 5-fluorouracilo. La base orgánica se emplea preferiblemente en una cantidad al menos equivalente al haluro metálico.

(3) Compuestos anfóteros

También son eficaces compuestos anfóteros como aceleradores de reacción para la reacción de la presente invención. Entre los ejemplos de compuestos anfóteros adecuados se incluyen aminoácidos tales como glicina, alanina, β -alanina, lisina y prolina; ácidos aminobencenocarboxílicos y aminobencenosulfónicos tales como ácido antranílico, ácido n-aminobenzoico, ácido p-aminobenzoico, ácido or-

1

tanílico, ácido metanílico y ácido sulfanílico, ácidos heterociclo-carboxílicos y ácidos sulfónicos tales como ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido quinolincarboxílico, ácido pirazincarboxílico y ácido piridinsulfónico; y heterociclohidroxicompuestos tales como hidroxipiridina, hidroxipirimidina, hidroxipirazol e hidroxiquinolina. Estos compuestos anfóteros se emplean en la cantidad de 0,1 - 10 moles por mol de 5-fluorouracilo.

5

10

(4) Otros aceleradores de reacción

Otros aceleradores de reacción eficaces incluyen las resinas de intercambio iónico, quelatos metálicos, compuesto -onio, ácidos de Lewis, catalizadores ácidos sólidos y carbón activo. Entre los ejemplos de resina de intercambio iónico se incluye Amberlist 15 (nombre comercial de un producto tipo amina manufacturado por Rohm & Haas Co.) y Amberlist A-27 (nombre registrado de un producto tipo C₂, manufacturado por Rohm & Haas Co.). Entre los ejemplos de quelatos metálicos se incluyen etilendiamintetraacetato bi-sódico cúprico y N,N,N',N'-tetrametilendiaminsulfato cuproso. Ilustrativos de los compuestos -onio son, por ejemplo, el perclorato de dimetilfeniltionio y el perclorato de trietililtionio. Ilustrativo de ácidos de Lewis son, por ejemplo, trifluoruro de boro, eterato de trifluoruro de boro y tetrabutoxititanio. Como ejemplos de catalizadores ácidos sólidos se incluyen arcilla ácida, caolín, alúmina, silice-magnesia,

15

20

25

30

1 sílice-alúmina, tamices moleculares, óxido de tita-
tanio, óxido de aluminio, sulfato de níquel, sul-
fato de aluminio y nitrato de plata.

5 Después de completada la reacción de la presente
invención, el líquido de reacción se trata de la forma acos-
tumbrada para aislar el producto final, es decir, 1-(2-tetra-
hidrofuril)-5-fluorouracilo. En el procedimiento de esta in-
vención, se forma 1,3-bis(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracil
10 en algunos casos, como sub-producto, que unas veces se sepa-
ra como tal o en forma de una mezcla con el producto final,
es decir 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo y después se
somete a tratamiento de hidrólisis para transformarse en el
producto final.

15 Según la presente invención, por tanto, el 1-(2-
tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo puede prepararse ventajosa-
mente en una operación muy sencilla.

Para ilustrar la invención, y no para limitarla,
se dan los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

20 En 20 ml de piridina se disuelven 1,3 g de 5-fluo-
rouracilo. A esta solución se añaden 1,4 g de 2,3-dihidrofuro-
rano y se hace reaccionar la mezcla en un autoclave durante
8 horas a 150°C. Después que se completa la reacción, se eli-
mina la piridina del líquido de reacción por destilación, con
25 lo que se obtiene 2,0 g de residuo. Se disuelve el residuo
en 100 ml de cloroformo bajo agitación y se filtra la solu-
ción para separar 0,15 g de materia insoluble. Se elimina el
cloroformo del filtrado por destilación y se recogen los
cristales precipitados, se lavan con una pequeña cantidad de
30 benceno y se seca con lo que se obtienen 1,55 g de cristales

1 blancos, que tienen un punto de fusión de 165 - 168°C y sus
espectros de absorción -IR y espectros de RMN son idénticos
a los de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo. La sustancia
insoluble en cloroformo queda determinada como el 5-fluorou-
5 racilo de partida. El rendimiento del producto final es de
88% sobre el 5-fluorouracilo consumido.

EJEMPLO 2

En 20 ml de dimetilformamida se disuelven 1,3 g
de 5-fluorouracilo. A esta solución se añaden 1,4 g de 2,3-
10 dihidrofurano y la mezcla se hace reaccionar en autoclave du-
rante 5 horas a 170°C. Después de completada la reacción, se
trata el líquido de reacción de la misma manera que la des-
crita en el Ejemplo 1 con lo que se recogen 0,35 g del 5-
fluorouracilo de partida como sustancia insoluble en cloro-
15 formo y se obtienen 1,20 g de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorou-
racilo. El rendimiento del producto final es de 82% sobre el
5-fluorouracilo consumido.

EJEMPLO 3

En 30 ml de dioxano se suspenden 1,3 g de 5-fluo-
20 rouracilo. A esta suspensión se añaden 1,4 g de 2,3-dihidro-
furano y se hace reaccionar la mezcla en un autoclave duran-
te 5 horas a 170°C. Después de completada la reacción, se
trata el líquido de reacción de la misma manera que se ha
descrito en el Ejemplo 1 con lo que se recogen 0,40 g del 5-
25 fluorouracilo de partida como sustancia insoluble en cloro-
formo y se obtienen 1,10 g de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluoro-
uracilo. El rendimiento del producto final es de 79,5% sobre
el 5-fluorouracilo consumido.

EJEMPLO 4

30 En 20 ml de dimetilacetamida se disuelven 1,3 g

1 de 5-fluorouracilo. A esta solución se añaden 1,4 g de 2,3-
dihidrofurano y la mezcla se hace reaccionar en autoclave du-
rante 5 horas a 180°C. Después de completada la reacción, se
5 trata el líquido de reacción de la misma manera que la des-
crita en el Ejemplo 1 con lo que se recogen 0,22 g del 5-
fluorouracilo de partida como sustancia insoluble en cloro-
formo y se obtienen 1,43 g de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluoro-
uracilo. El rendimiento del producto final es de 86,4% basa-
do sobre el 5-fluorouracilo consumido.

10 EJEMPLO 5

En 30 ml de tetrahidrofurano se suspenden 1,3 g
de 5-fluorouracilo. A esta suspensión se añaden 1,4 g de 2,3-
dihidrofurano y se hace reaccionar la mezcla en autoclave du-
rante 5 horas a 170°C. Después de completada la reacción, se
15 trata el líquido de reacción de la misma manera que la des-
crita en el Ejemplo 1 con lo que se recogen 0,30 g del 5-
fluorouracilo de partida como sustancia insoluble en cloro-
formo y se obtienen 1,28 g de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorou-
racilo. El rendimiento del producto final es de 83,2% basado
20 sobre el 5-fluorouracilo consumido.

EJEMPLO 6

Se suspenden en 30 ml de metiletilcetona 1,3 g de
5-fluorouracilo. A esta suspensión se añaden 1,4 g de 2,3-di-
hidrofurano y se hace reaccionar la mezcla en un autoclave
25 durante 2 horas a 180°C. Después de completada la reacción,
se trata el líquido de reacción de la misma manera que la
descrita en el Ejemplo 1 con lo que se recuperan 0,38 g de
5-fluorouracilo de partida como sustancia insoluble en cloro-
formo y se obtienen 1,12 g de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorou-
30 racilo. El rendimiento del producto final es de 79% basado

1 sobre el 5-fluorouracilo consumido.

EJEMPLO 7

5 Se disuelven en 50 ml de piridina 2,5 g de 5-fluorouracilo y 0,4 g de ácido p-toluensulfónico. A esta solución se añaden 1,5 ml de 2,3-dihidrofurano y se hace reaccionar la mezcla durante 6 horas a 120°C en un baño de aceite. Después se añaden 3 ml de 2,3-dihidrofurano en 4 porciones y se hace reaccionar la mezcla durante 15 horas. Después de completada la reacción, se separa la piridina del líquido de reacción por destilación y se disuelve el residuo en 100 ml de cloroformo y se filtra para separar la materia insoluble. Se lava el filtrado con agua, se seca y se concentra por separación del cloroformo por destilación. Los cristales precipitados se recogen por filtración, se lava con una pequeña cantidad de éter y se secan para obtener 2,0 g de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo. Los cristales tienen un punto de fusión de 167 - 168°C y son idénticos en espectro absorción IR con la muestra patrón.

15 La materia insoluble en cloroformo previamente se parada se lava con agua para recuperar 0,67 g del 5-fluorouracilo de partida. El rendimiento del producto final es de 71% sobre la base del 5-fluorouracilo consumido.

EJEMPLO 8

25 En 50 ml de piridina se disuelven 2,5 g de 5-fluorouracilo y 2,4 g de hidrocloreto de piridina. A esta solución se añaden 4,5 ml de 2,3-dihidrofurano en 4 porciones y se hace reaccionar la mezcla durante 20 horas a 120°C en un baño de aceite. Después de la reacción, se extrae una pequeña cantidad del líquido de reacción y se somete a cromatografía en capa fina para observar el estado al que ha llegado

30

1 la reacción, viéndose que la composición del producto es de
90% del producto final, 5% de 5-fluorouracilo sin reaccionar
y 5% de subproductos. El líquido de reacción se trata de la
misma forma que se describe en el Ejemplo 7 para dar 2,6 g
5 de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo. El rendimiento del
producto final es de 70% sobre la base del 5-fluorouracilo
empleado inicialmente.

EJEMPLO 9

10 En 20 ml de dimetilformamida se disuelven 1,3 g
de 5-fluorouracilo y 0,6 g de cloruro de tetrametilamonio.
A esta solución se añaden 2,25 ml de 2,3-tetrahidrofurano y
se hace reaccionar la mezcla en autoclave durante 9 horas a
15 150°C. Después de la reacción se separa la dimetilformamida
del líquido de reacción y el residuo se agita junto con clo-
roformo y una pequeña cantidad de agua y se filtra para se-
parar la materia insoluble. Se seca y concentra la capa clo-
rofórmica del filtrado y los cristales precipitados se reco-
gen por filtración. Los cristales se lavan con éter y se se-
can obteniéndose 0,85 g de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluoroura-
20 cilo, que tiene un punto de fusión de 165 - 168°C. De la ma-
teria insoluble en cloroformo previamente separada se recu-
pera 0,5 g del 5-fluorouracilo de partida. El rendimiento
del producto final es del 69% basado en el 5-fluorouracilo
consumido.

25 EJEMPLO 10

30 En 15 ml de dimetilformamida se disuelven 1,3 g
de 5-fluorouracilo y 1,8 g de hidrocioruro de N,N-dimetila-
nilina. Se añaden a esta solución 1,5 ml de 2,3-dihidrofura-
no y se hace reaccionar la mezcla a 140°C durante 20 horas.
Después de la reacción, se separa la dimetilformamida del lí

1 quido de reacción por destilación y se calienta el residuo
durante 30 minutos con 50 ml de etanol que contiene 1% de áci
do acético. Después se separa el etanol por destilación y se
5 agita el residuo junto con cloroformo y agua. Se separa la
mezcla líquida y la capa de cloroformo se recoge y se seca.
Se elimina entonces el cloroformo por destilación quedando
1,5 g de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo. El rendimien
to del producto final es de 75% basado sobre el 5-fluoroura-
cilo utilizado inicialmente.

10 EJEMPLO 11

Se disuelven en 15 ml de dimetilformamida 1,3 g
de 5-fluorouracilo y 0,41 g de hidrocioruro de trietilamina.
A esta solución se añaden 3 ml de 2,3-dihidrofurano y se hace
reaccionar la mezcla en un autoclave durante 16 horas a 150°C.
15 Después de la reacción, se separa la dimetilformamida del lí
quido de reacción por destilación y el residuo se trata de
la misma forma que la descrita en el Ejemplo 7 para obtener-
se 0,8 g de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo. De la ma-
teria insoluble en cloroformo se recuperan 0,6 g del 5-fluo-
20 rouracilo de partida. El campo del producto final es de 74%
a base del 5-fluorouracilo consumido.

EJEMPLO 12

25 En 50 ml de piridina se disolvieron 2,5 g de 5-
fluorouracilo y 0,35 g de cloruro de aluminio anhidro. A es-
ta solución se añaden 2,3 ml de 2,3-dihidrofurano y se hace
reaccionar la mezcla a 120°C durante 6 horas. Una parte del
líquido de reacción se extrae y se somete a cromatografía de
capa fina para observar el estado de transcurso de la reac-
ción, siendo la composición del producto de 70% del produc-
30 to final, 10% de subproductos y menos de 1% de 5-fluoroura-

1 cilo sin reaccionar. Se elimina la piridina por destilación
del líquido de reacción y se agita el residuo con 50 ml de
cloroformo y pequeñas cantidades de agua y se separa la mez-
5 cla. Se seca la capa de cloroformo y se elimina el cloroformo
por destilación. Se recogen por filtración los cristales
precipitados, se lavan con éter y se secan obteniéndose 2,9 g
de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo con rendimiento de
75,4%, el cual tiene un punto de fusión de 167 - 168°C.

Los espectros de absorción IR de los cristales
10 son casi idénticos a los de la muestra patrón.

EJEMPLO 13

En 40 ml de piridina se disuelven 5,2 g de 5-fluo-
rouracilo. La solución se enfría con hielo y se añade a la
misma 0,8 g de tetracloruro de titanio. Después se añaden 6
15 ml de 2,3-dihidrofurano en 20 ml de piridina a la mezcla en
1,5 horas mientras se agita a 80°C. Se deja continuar la
reacción durante 4 horas. Después de completada la reacción,
se separa la piridina del líquido de reacción por destila-
ción y se añaden al residuo 500 ml de cloroformo y 5 g de gel
20 de sílice. Se decolora la mezcla y se filtra y se concentra
el filtrado para obtener 5,5 g de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-
fluorouracilo con un rendimiento de 69%.

EJEMPLO 14

En 50 ml de piridina se disuelven 2,5 g de 5-fluo-
rouracilo y 0,64 g de cloruro férrico. Se lleva a cabo la
reacción a 120°C durante 8 horas mientras se añaden 2,3 ml
de 2,3-dihidrofurano a la solución. Se trata el líquido de
reacción de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 12
obteniéndose 1,8 g de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo.
25 De la capa acuosa se recuperan 0,8 g de 5-fluorouracilo sin
30

1 reaccionar. El rendimiento del producto final es de 69% sobre la base del 5-fluorouracilo consumido.

EJEMPLO 15

5 Se disuelven en 30 ml de dimetilformamida 2,6 g de 5-fluorouracilo, 2,66 g de cloruro aluminico anhidro y 7,0 ml de trietilamina. Se lleva a cabo la reacción a 130°C durante 6 horas mientras se añaden 3,0 ml de 2,3-dihidrofurano a la solución. Se trata el líquido de reacción de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 13 para obtener
10 2,4 g de 1-(2-tetrahydrofuril)-5-fluorouracilo. El rendimiento to es de 60%.

EJEMPLO 16

15 En 30 ml de dimetilformamida se disuelven 2,6 g de 5-fluorouracilo y 0,246 g de ácido nicotínico. Se añaden 2,8 g de 2,3-dihidrofurano en varias porciones en 4 horas a la solución mientras se calienta a 140°C. Se hace entonces reaccionar la mezcla durante 4 horas a la misma temperatura. Despues de completada la reacción, se destila la dimetilformamida separándolo del líquido de reacción y se añaden 50 ml
20 de cloroformo al residuo. Despues de agitar, se filtra la solución para separar la materia insoluble y se lava el filtrado con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Despues se separa el cloroformo del filtrado seco, por destilación obteniéndose 1,85 g de 1-(2-tetrahydrofuril)-5-fluorouracilo que tiene un punto de fusión de 165 - 168°C. La
25 materia insoluble en cloroformo es 5-fluorouracilo que contiene 0,24 g de ácido nicotínico. El rendimiento del producto final es de 61% basado sobre el 5-fluorouracilo consumido.

EJEMPLO 17

30 En 20 ml de dimetilformamida se disuelven 1,3 g

1 de 5-fluorouracilo y 0,75 g de glicina. Se añaden 2,8 g de
2,3-dihidrofurano en varias porciones en 8 horas a la solu-
ción mientras se calienta ésta a 145°C. Se hace entonces
reaccionar la mezcla durante 5 horas a la misma temperatura.
5 Después de completada la reacción, se trata el líquido de
reacción de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 16.
Se obtienen 0,9 g de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo y
se recupera 1,0 g de 5-fluorouracilo que contiene 0,75 g de
glicina. El rendimiento del producto final es de 56% basado
10 sobre el 5-fluorouracilo consumido.

EJEMPLO 18

A 50 ml de dimetilformamida se añaden 2,6 g de 5-
fluorouracilo, 2,6 g de Amberlist A-27 (tipo CQ) y después
3,5 g de 2,3-dihidrofurano. Se hace reaccionar la mezcla a
18 130°C durante 7 horas. Se separa la materia insoluble del
líquido de reacción y se elimina el disolvente por destila-
ción a presión reducida. Se disuelve el residuo en cloro-
formo y una pequeña cantidad de agua y la capa de cloroformo
se separa y secca. Se elimina el cloroformo por destilación
20 y se recristaliza el residuo de etanol con lo que se obtie-
nen 2,5 g de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo. El ren-
dimiento es de 62,5%. Este producto tiene un punto de fusión
de 166 - 168°C y sus espectros de absorción IR son idénticos
a los de la muestra patrón.

25 EJEMPLO 19

En 10 ml de piridina se disuelven 0,39 g de 5-
fluorouracilo y 0,42 g de 2,3-dihidrofurano. A la solución
se añaden 72 mg de perclorato de dimetilfenilsulfonio y se
deja reaccionar la mezcla durante 5 horas a 130°C. Después
30 de la reacción, se elimina la piridina por destilación a

1 presión reducida y se añaden 20 ml de agua al residuo. La
solución acuosa se trata con sosa caústica para tener un va-
lor del pH de 10 a 11 y despues se lava con 20 ml de cloro-
5 formo. La solución alcalina acuosa se trata mientras se en-
fría con ácido clorhídrico siluido para ajustar el valor del
pH de la solución a 3,5 y despues se extrae tres veces con
20 ml de cloroformo. Se seca el extracto clorofórmico y des-
pues se elimina el cloroformo por destilación. Se recrista-
lica el residuo de etanol obteniéndose 0,35 g de 1-(2-tetra-
10 hidrofuril)-5-fluorouracilo. El rendimiento es de 58,3%.

EJEMPLO 20

Se disuelven en 10 ml de dimetilformamida 0,39 g
de 5-fluorouracilo y 0,42 g de 2,3-dihidrofurano. A la solu-
ción se añaden 0,204 g de tetrabutoxititanio y la mezcla se
15 hace reaccionar a 130°C durante 5 horas. Despues de la reac-
ción, se elimina el disolvente por destilación y se añaden
20 ml de agua al residuo. Se trata la solución acuosa con so-
sa caústica para conseguir un valor del pH de 10 - 11 y des-
pues se calienta a 60°C. Despues de separar el ácido ti-
20 tánico insoluble por filtración, se trata la solución acuosa
con ácido clorhídrico diluido para ajustar el valor de pH
de la solución a 3,5 y se extrae con cloroformo. Se trata en
tonces el extracto de la misma forma que la descrita en el
Ejemplo 19 para obtenerse 0,44 g de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-
25 fluorouracilo. El rendimiento es de 73,3%.

EJEMPLO 21

En 100 ml de piridina se disuelven 13,0 g de 5-
fluorouracilo y 10,5 g de 2,3-dihidrofurano. Se añaden a la
solución 7,5 g de alúmina y se hace reaccionar la mezcla a
30 130°C durante 24 horas. Despues de completada la reacción,

1 se filtra el líquido de reacción para separar el cataliza-
dor y se separa el disolvente por destilación. Se disuelve
el residuo en cloroformo para recuperar 3,04 g de 5-fluorouracilo insoluble sin reaccionar. Se elimina el cloroformo
5 por destilación de la capa clorofórmica y el residuo se re-
cristaliza de etanol para dar 13,52 g de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo. El rendimiento del producto final es
de 88,9% basado en el 5-fluorouracilo consumido.

EJEMPLO 22

10 Se disuelven, en 100 ml de piridina, 13,0 g de 5-
fluorouracilo y 10,5 g de 2,3-dihidrofurano. Se añaden a la
solución 7,5 g de arcilla ácida y se hace reaccionar la mez-
cla a 130°C durante 10 horas. Se trata el líquido de reacción
de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 21 con lo
15 que se recuperan 1,65 g de 5-fluorouracilo y se obtienen
14,30 g de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo. El rendi-
miento del producto final es de 81,9% basado en el 5-fluorou-
racilo consumido.

EJEMPLO 23

20 En 10 ml de β -picolina se disuelven 0,39 g de 5-
fluorouracilo y 0,42 g de 2,3-dihidrofurano. Se añade a la
solución 0,102 g de nitrato de plata y se hace entonces reac-
cionar la mezcla a 140°C durante 5 horas. Se trata el líquido
de reacción de la misma manera que la descrita en el Ejemplo
25 21 con lo que se obtienen 0,46 g de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-
fluorouracilo. El rendimiento es de 76,6%.

EJEMPLO 24

30 En 10 ml de α -picolina se disuelven 0,39 g de 5-
fluorouracilo y 0,42 g de 2,3-dihidrofurano. Se añaden a la
solución 0,30 g de etilendiamintetraacetato disódico nítrico

1 y se hace entonces reaccionar la mezcla a 150°C durante 5 ho
ras. Se trata el líquido de reacción de la misma manera que
la descrita en el Ejemplo 21 con lo que se obtienen 0,38 g
de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo. El rendimiento es
5 de 63,3%.

EJEMPLO 25

Se disuelven en 10 ml de piridina 0,34 g de 5-
fluorouracilo y 0,42 g de 2,3-dihidrofurano. Se añaden a la
solución 0,3 g de carbón activo y se hace entonces reaccio-
10 nar la mezcla a 130°C durante 8 horas. Después de la reac-
ción, se separa el carbón activo y se elimina el disolvente
a presión reducida. Se añaden al residuo cloroformo y una
pequeña cantidad de agua y la mezcla se agita y separa. Se
seca la capa de cloroformo y se elimina el cloroformo por
15 destilación con lo que se obtienen 0,43 g de 1-(2-tetrahi-
drofuril)-5-fluorouracilo. El rendimiento es de 72%.

Se comprende que puedan variarse los ejemplos re-
presentativos precedentes dentro del marco de la presente
solicitud, tanto en cuanto a aceleradores de reacción, di-
20 solventes polares como condiciones de reacción por cualquier
especialista en estas técnicas para conseguir esencialmente
los mismos resultados.

Como se pueden hacer muchos aspectos de esta in-
vención aparentemente bastante diferentes sin apartarse del
espíritu y marco de la misma hay que entender que esta in-
25 vención no se limita a los aspectos específicos de la misma
excepto en lo definido en las adjuntas reivindicaciones.

En resumen, la Patente de Invención que se soli-
cita, deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento para la preparación de 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo, caracterizado por la reacción de 5-fluorouracilo con 2,3-dihidrofurano.

5

2. Un procedimiento, según la reivindicación 1, en la que el 2,3-dihidroxifurano se emplea en una cantidad de 1,0 - 4,0 moles por mol de fluorouracilo.

10

3. Un procedimiento, según la reivindicación 1, en el que dicha reacción entre 5-fluorouracilo y 2,3-dihidrofurano se lleva a cabo en un disolvente polar.

15

4. Un procedimiento, según la reivindicación 3, donde dicho disolvente polar es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, hexametilfosforamida, piridina, β -picolina, quinoleina, trietilamina, tetrahidrofurano, dioxano, acetona, metil-etil-cetona y diisobutilcetona.

20

5. Un procedimiento, según la reivindicación 1, donde dicha reacción se lleva a cabo dentro del intervalo de temperatura de 80°C a 200°C.

25

6. Un procedimiento, según la reivindicación 1, donde dicha reacción se lleva a cabo a presión superior a la atmosférica.

7. Un procedimiento, según la reivindicación 1, donde dicha reacción se lleva a cabo en presencia de un acelerador de reacción.

8. Un procedimiento, según la reivindicación 7, donde dicho acelerador de reacción es una sal de amina.

9. Un procedimiento, según la reivindicación 8, en el que dicha sal de amina es una sal de una amina orgánica con un ácido orgánico o inorgánico o una sal de amonio

30

6

cuaternario.

1
5
10. Un procedimiento, según la reivindicación 8, donde dicha sal de amina es un hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro; bencenosulfonato, p-toluensulfonato, acetato o trifluoroacetato de metilamina, dimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, lutidina, quinoleína, o dimetilamina o es una sal de N-metilpiridinio o sal de tetrametilamonio.

10
11. Un procedimiento, según la reivindicación 7, donde dicho acelerador de reacción es una combinación de una base orgánica y un haluro metálico.

15
20
12. Un procedimiento, según la reivindicación 11, donde dicha base orgánica es una de entre piridina, picolina, lutidina, quinoleína, alquilamina, anilina y derivados de las mismas y dicho haluro metálico es uno de cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio, cloruro estánnico, cloruro de zinc, cloruro férrico, cloruro cúprico, cloruro cuproso, cloruro de paladio y cloruro de platino, así como los bromuros y fluoruros metálicos correspondientes a estos cloruros metálicos.

13. Un procedimiento, según la reivindicación 7, donde dicho acelerador de reacción es un compuesto anfótero.

25
14. Un procedimiento, según la reivindicación 13, donde dicho compuesto anfótero es uno de entre amino-ácidos, ácidos aminobencenocarboxílico y aminobencenosulfónico y ácidos heterociclocarboxílicos y sulfónicos y compuestos hidroxílicos heterocíclicos.

30
15. Un procedimiento, según la reivindicación 13, donde dicho compuesto anfótero es ácido nicotínico, glicina o alanina.

1 16. Un procedimiento, según la reivindicación
7, donde dicho acelerador de reacción es una resina de in-
tercambio iónico.

5 17. Un procedimiento, según la reivindicación
7, donde dicho acelerador de reacción es un quelato metálico

18. Un procedimiento, según la reivindicación
7, donde dicho acelerador de reacción es un compuesto onio.

19. Un procedimiento, según la reivindicación
7, donde dicho acelerador de reacción es un ácido de Lewis.

10 20. Un procedimiento, según la reivindicación
7, donde dicho acelerador de reacción es un catalizador áci-
do sólido.

15 21. Un procedimiento, según la reivindicación
20, donde dicho catalizador ácido sólido es al menos uno se-
leccionado del grupo que consiste en arcilla ácida, alúmi-
na, caolín y sílice-alúmina.

20 22. Un procedimiento, según la reivindicación 1,
en el que 1,3-bis(2-tetrahydrofuril)-5-fluorouracilo produ-
cido secundariamente se somete a una hidrólisis alcalina pa-
ra convertirse en 1-(2-tetrahydrofuril)-5-fluorouracilo.

23. Un procedimiento, según la reivindicación 7,
donde dicho acelerador de reacción es carbón activo.

25 24. Un procedimiento, según la reivindicación 7,
donde dicha reacción entre 5-fluorouracilo y 2,3-dihidrofufu-
rano se lleva a cabo en dicho disolvente polar.

25.- Se reivindica por último como objeto so-
bre el que ha de recaer la Patente de Introducción que se
solicita: " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-(TE-
TRAHIDROFURIL)-5-FLUOROURACILO "

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria Descriptiva que consta de veintitres pá-
ginas mecanografiadas.

5 Madrid, 30 de Agosto de 1977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30

